

THERAPEUTIC AGENT FOR ATOPIC DERMATITIS

特許公報番号 JP9124500 (A)
公報発行日 1997-05-13
発明者: TEZUKA YOKO; YOROZU HIDENORI; TAKAGI YUTAKA; HIGUCHI KAZUHIKO;
IMOKAWA GENJI; YADA YUKIHIRO
出願人 KAO CORP
分類:
一国際: A61K8/96; A61K8/00; A61K8/68; A61K8/97; A61K8/98; A61K35/32; A61K35/55;
A61K36/00; A61K36/18; A61K36/25; A61K36/71; A61P17/00; A61Q19/00; A61K8/96;
A61K8/00; A61K8/30; A61K35/32; A61K35/55; A61K36/00; A61K36/18; A61K36/185;
A61P17/00; A61Q19/00; (IPC1-7): A61K35/78; A61K7/00; A61K7/48; A61K35/32;
A61K35/55; A61K35/78
一欧州:
出願番号 JP19950283406 19951031
優先権主張番号: JP19950283406 19951031

要約 JP 9124500 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject agent useful for treating dermal symptoms in an atopic disease, comprising a specific crude medicine having inhibitory action on physiological activities of sphingosylphosphorylcholine as an active ingredient. **SOLUTION:** This therapeutic agent for atopic dermatitis comprises one or more of essences of crude medicines selected from *Paenicia suffruticosa* Andrews, *Panax ginseng* C.A.Meyer, *Cervus(Cervus) elaphus* L. var. *xanthopygus* Milne-Edwards, *Mallotus japonicus* (Thunb. ex L.f.) Muell.Arg., *Uncaria sinensis* (OLIV.) Havil and Civet cat as an active ingredient. The essence of the crude medicine suppresses rise in calcium ion concentration in a cell by sphingosylphosphorylcholine. The content of the essence in the therapeutic agent is 0.00001 to 5wt.% calculated as a dried solid content.

esp@cenet データベースから供給されたデータ — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-124500

(43) 公開日 平成9年(1997)5月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	ADA		A 6 1 K 35/78	ADAF
				M
				C
				W
7/00			7/00	K
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平7-283406	(71) 出願人	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
(22) 出願日	平成7年(1995)10月31日	(72) 発明者	手塚 容子 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社 社研究所内
		(72) 発明者	萬 秀憲 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社 社研究所内
		(72) 発明者	▲高▼木 豊 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社 社研究所内
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外3名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アトピー性皮膚炎治療剤

(57) 【要約】

【解決手段】 ボタンピ、コウジン、ロクジョウ、アカメガシワ、チョウトウコウ及びシベットから選ばれる生薬エキスの1種又は2種以上を有効成分とするアトピー性皮膚炎治療剤。

【効果】 アトピー性疾患において発症する様々な皮膚症状を改善する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ボタンピ、コウジン、ロクジョウ、アカメガシワ、チョウトウコウ及びシベットから選ばれる生薬エキスの1種又は2種以上を有効成分とするアトピー性皮膚炎治療剤。

【請求項2】 剤形が皮膚外用剤である請求項1記載のアトピー性皮膚炎治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アトピー性皮膚炎治療剤に関し、詳しくは、スフィンゴシルフォスフォルコリン（SPC）による細胞内カルシウムイオン濃度上昇を抑制する生薬エキスを有効成分とするアトピー性皮膚炎治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】アトピー性皮膚炎とは、アトピー体質がある者に発症する痒みの強い湿疹性皮膚疾患であり、痒み、炎症の他、角化不全、バリア能低下、乾燥肌などの症状を示す。近年、生活環境の変化、食生活の欧米化、住宅環境の向上、ストレスの増大等による原因から、アトピー性皮膚炎に悩む者が急増しており、現在では乳幼児の10～20%以上に症状が見られる。アトピー性皮膚炎の多くは乳幼児から発症して成長と共に軽快傾向を示すが、近年では、成人型や難治性のアトピー性皮膚炎も急増しており、大きな問題となってきた。アトピー性皮膚炎のアトピーとはギリシャ語で「奇妙な」とか「場違いな」という意味であり、その名の通り、実態は未だ解明されていない。

【0003】このため、現在行われている治療のほとんどが対症療法であり、医科的外用療法では、副腎皮質ホルモンを中心としたステロイド剤の適用がなされている。しかし、ステロイド剤は長期の使用により副作用を伴うことから、その使用には、医師の指導のもとに十分な注意が必要である。そこで、副作用の少ない安全な外用剤が望まれている。

【0004】一方、アトピー患者の角層では、スフィンゴミエリンからセラミドを代謝する経路において健常人とは異なる機構が存在するため、スフィンゴシルフォスフォルコリン（SPC）が産生し、SPCによりアトピー性皮膚症状が悪化することが示唆されている〔第93回日本皮膚科学会総会・学術大会（要旨集）〕。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は、アトピー性皮膚炎において産生されているSPCの生理活性を抑制するアトピー性皮膚炎治療剤を提供することを目的とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】かかる実情に鑑み、本発明者は鋭意検討した結果、ボタンピ、コウジン、ロクジョウ、アカメガシワ、チョウトウコウ及びシベットのエ

キスがSPCの生理活性を抑制する作用を有し、これを用いればアトピー性皮膚炎の諸症状を改善・治療できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、ボタンピ、コウジン、ロクジョウ、アカメガシワ、チョウトウコウ及びシベットから選ばれる生薬エキスの1種又は2種以上を有効成分とするアトピー性皮膚炎治療剤を提供するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】SPCの生理活性とは、ヒト表皮角化細胞における細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を促す作用であり、このカルシウムイオンの上昇がアトピー性皮膚炎症状の悪化につながる。本発明のアトピー性皮膚炎治療剤の有効成分であるボタンピ、コウジン、ロクジョウ、アカメガシワ、チョウトウコウ及びシベットのエキ스는、SPCによる細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を抑制し、アトピー性皮膚炎症状を改善・治癒せしめるものである。

【0009】本発明において使用される生薬エキスのうちシベットはチンキとして用いることが好ましく、他は抽出物として用いることが好ましい。

【0010】ボタンピ抽出物は、ボタン（*Paenonia suffruticosa* Andrews）の根皮を乾燥したもの（生薬）を水又はエタノール、ブタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等の水溶性有機溶媒の1種又は2種以上を混合した溶媒、またはこれらの溶媒を水と組合わせた溶媒で抽出することにより得られる。抽出で使用する溶媒の量は、生薬の1～20重量倍とすることが好ましい。本発明においては、得られた抽出液をそのままあるいはこれを濃縮して用いてもよく、当該抽出液を乾燥した乾燥粉末として用いてもよい。

【0011】コウジン抽出物は、オタネニンジン（*Panax ginseng* C.A.Meyer）の根を蒸したものを上記と同様に抽出することによって得られ、抽出液として用いても、当該抽出液の乾燥粉末として用いてもよい。

【0012】ロクジョウ抽出物は、マンシュウアカジカ〔*Cervus (Cervus) elaphus* L. var. *xanthopygus* MILNE-EDWARDS〕及び／又はマンシュウジカ〔*Cervus (Sika) nippon* TEMMINCK var. *mantchuricus* SWINHOE〕の雄のまだ角化していない、もしくはわずかに角化した幼角を乾燥したものを上記と同様に抽出することによって得られ、抽出液として用いても、当該抽出液の乾燥粉末として用いてもよい。

【0013】アカメガシワ抽出物は、アカメガシワ〔*Mallotus japonicus* (Thunb. ex L.f.) Muell. Arg.〕の樹皮を上記と同様に抽出することによって得られ、抽出液として用いても、当該抽出液の乾燥粉末として用いてもよい。

【0014】チョウトウコウ抽出物は、トウカギカズラ〔*Uncaria sinensis* (OLIV.) HAVIL〕及び／又はカギカズ

ラ[U.rhynchophylla(MIQ.)JACKSON]の茎枝の一部をつけた鈎棘を乾燥したものを上記と同様に抽出することによって得られ、抽出液として用いても、当該抽出液の乾燥粉末として用いてもよい。

【0015】シベットチンキは、ジャコウネコ(Civet cat)の香腺分泌物を上記と同様の溶媒に溶解することにより得られる。溶媒の使用量は香腺分泌物の1~30重量倍とすることが好ましい。

【0016】これらの生薬エキ스는1種又は2種以上を用いることができ、その配合量は、本発明のアトピー性皮膚炎治療剤中に乾燥固形分で0.00001~5重量% (以下単に%で示す)とすることが好ましく、0.00001~1%とすることが特に好ましい。

【0017】本発明のアトピー性皮膚炎治療剤には、必要に応じ、本発明の効果を損なわない範囲において、上記必須成分の他に通常化粧品や医薬部外品、医薬品等に用いられる各種任意成分を適宜配合することができる。このような任意成分としては、例えば精製水、油性成分、保湿剤、増粘剤、防腐剤、乳化剤、他の薬効成分、粉体、香料、乳化安定剤、pH調整剤等が挙げられる。

【0018】油性成分としては、例えば大豆油、ヌカ油、ホホバ油、アボガド油、アーモンド油、オリーブ油、カカオ脂、ゴマ油、パーシツク油、ヒマシ油、ヤシ油、ミンク油、牛脂、豚脂、合成ジグリセライド、合成トリグリセライド等の油脂類；カルナバロウ、ラノリン等のロウ類；ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラノリン酸、イソステアリン酸等の高級脂肪酸類；ラウリルアルコール、ラノリンアルコール、コレステロール、2-ヘキシルデカノール等の高級アルコール類；ジメチルポリシロキサン、各種変性シリコーン等のシリコーン油類などが挙げられる。保湿剤としては、例えばソルビトール、キシリトール、グリセリン、マルチトール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム、ポリオキシプロピレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等が挙げられる。増粘剤としては、例えばカルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、カラギーナン、ゼラチン等の水溶性高分子化合物；塩化ナトリウム、塩化カリウム等の電解質が挙げられる。防腐剤としては、例えば尿素、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、安息香酸ナトリウム等が挙げられる。乳化剤としては、非イオン性、陽イオン性、陰イオン性、両性の天然又は合成のいずれのものも用いることができる。非イオン性界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノ

グリセライド、ショ糖脂肪酸エステル、高級脂肪酸アルカノールアミド等が挙げられ、陽イオン性界面活性剤としては、例えば4級アンモニウム塩が挙げられる。4級アンモニウム塩は通常身体用の組成物に用いられるものであれば、いずれも好ましく用いられるが、特に特開昭61-267505号公報に記載の分岐鎖4級アンモニウム塩を含有するものが好ましい。陰イオン性界面活性剤としては、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩、分岐鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、アルケニル硫酸塩、エチレンオキシド及び/又はプロピレンオキシドを付加したアルキルエーテルカルボン酸塩又はアルケニルエーテルカルボン酸塩、 α -スルホ脂肪酸エステル、アミノ酸型界面活性剤、リン酸エステル型界面活性剤、タウリン型界面活性剤、アマイドエーテルサルフェート型界面活性剤等が挙げられ、両性界面活性剤としては、スルホン酸型両性界面活性剤、ベタイン型両性界面活性剤等が挙げられる。粉体としては、例えばタルク、セリサイト、マイカ、カオリン、シリカ、ベントナイト、バーミキュライト、亜鉛華、雲母、雲母チタン、酸化チタン、酸化マグネシウム、酸化ジルコニウム、硫酸バリウム、ベンガラ、酸化鉄、群青等が挙げられる。

【0019】本発明のアトピー性皮膚炎治療剤は、安全性、簡便性の点から皮膚外用剤として用いることが好ましい。皮膚外用剤の形態は、症状、目的などに応じて任意に選択することができ、例えば入浴剤、クリーム、ローション、乳液等とすることができる。

【0020】また、本発明のアトピー性皮膚炎治療剤には、アトピー性皮膚炎の諸症状の改善・治癒を期待するものであれば医薬品だけでなく、医薬部外品、化粧品も含まれることはいうまでもない。

【0021】

【発明の効果】本発明のアトピー性皮膚炎治療剤は、アトピー性疾患において発症する様々な皮膚症状を改善するものである。

【0022】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0023】製造例1 ボタンピエキスの製造：ボタンの乾燥根皮670gを細切りしたものに水を加え、50℃において時々攪拌しながら抽出を行った後、圧搾分離し、濾過してボタンピエキス100g(固形分2.1%)を得た。

【0024】製造例2 コウジンエキスの製造：オタネニンジンの乾燥根1000gを蒸し、乾燥させて細切りしたものに30%エタノールを加え、50℃において時々攪拌しながら抽出を行った後、圧搾分離し、乾燥してコウジンエキス100g(固形分2.4%)を得た。

【0025】製造例3 ロクジョウエキスの製造：マンシュウアカジカの乾燥幼角1430gにエタノールを加

え、50℃において時々攪拌しながら抽出を行った後、濾過してロクジョウエキス100g（固形分0.7%）を得た。

【0026】製造例4 アカメガシワエキスの製造：アカメガシワの乾燥樹皮400gを細切りしたものに水を加え、50℃において時々攪拌しながら抽出を行った後、圧搾分離し、濾過してアカメガシワエキス100g（固形分1.5%）を得た。

【0027】製造例5 チョウトウコウエキスの製造：トウカギカズラの乾燥鈎棘（茎枝付）1600gを細切りしたものに水を加え、50℃において時々攪拌しながら抽出を行った後、圧搾分離し、濾過してチョウトウコウエキス100g（固形分1.8%）を得た。

【0028】製造例6 シベットチンキの製造：ジャコウネコの香腺分泌物5gをエタノール95gに溶解し、シベットチンキ100gを得た。

【0029】試験例1 SPCによる細胞内カルシウムイオン濃度上昇抑制：製造例1～6で得た生薬エキス及び表1に示すその他の被験物質それぞれと細胞内カルシウム蛍光指示薬であるFura-2/AM（株）同人化学研究所製）を含む培養液中にて1時間培養したヒトケラチノサイトにSPCを添加した。この際に細胞内の340nm/380nmの2波長励起光に対する蛍光強度比をARUGUS-200/CA（浜松ホトニクス（株）製）により測定し、細胞内カルシウムイオン濃度上昇を観察した。なお、コントロールとして、Fura-2/AMのみを含む培養液中にて1時間培養したヒトケラチノサイトにSPCを添加した場合、細胞内カルシウムイオン濃度が上昇することを確認した。

【0030】

【表1】

被験物質	カルシウムイオン濃度上昇の抑制
アカメガシワ	○
オウゴン	×
オウレン	×
カミツレ	×
カンゾウ	×
ケイガイ	×
コウジン	○
サンシシ	×
ジオウ	×
シベット	○
シャクヤク	×
ソウジュツ	×
チョウトウコウ	○
ニンジン	×
ボウフウ	×
ボタンビ	○
ヨモギ	×
ロクジョウ	○

○：カルシウムイオン濃度上昇の抑制有り
×：カルシウムイオン濃度上昇の抑制無し

【0031】以上の結果より、アカメガシワ、コウジン、シベット、チョウトウコウ、ボタンビ及びロクジョウが、SPCのカルシウムイオン濃度上昇を抑制することが明らかである。

【0032】試験例2 アトピー性皮膚炎に対する効果：アトピー性皮膚炎に対する改善効果を観るために、アトピー性皮膚症状を持つボランティア30名を2群に分け、以下に示す入浴剤A及びB各20gを使用して1日1回入浴してもらった。改善率は、4週間後にボランティア本人の申告による症状の改善（やや良くなった以上）を指標とした。

【0033】

【表2】

成 分	A	B
コウジンエキス (製造例 2)	5	—
ポリオキシエチレンオレイル エーテル (2E, O.)	6	6
ポリオキシエチレンオレイル エーテル (10E, O.)	10	10
1-イソステアロイル-3- ミリスチルグリセロール	5	5
ホホバ油	5	5
流動パラフィン	30	30
ミリスチン酸オクチルドデシル	バランス	バランス
防腐剤	適量	適量
精製水	2	2
計	100	100

*【0034】 (製法) 油性成分を 70℃ で加熱溶解し、
攪拌しながら室温まで冷却した後、水層成分を添加し、
透明液状入浴剤を調製した。

【0035】

【表 3】

*

	良くなった	やや良くなった	変わらない	悪くなった
入浴剤A	11人	3人	1人	0人
	改善率：93%			
入浴剤B	0人	1人	14人	0人
	改善率：7%			

【0036】以上の結果により、コウジンエキスを配合
した入浴剤が、アトピー性皮膚炎の改善に対し有効であ
ることが明らかである。

【0037】実施例 2

油性成分を 70℃ で加熱溶解し、攪拌しながら室温まで
冷却した後、水層成分を添加し、下記組成の透明液状入
浴剤を調製した。

【0038】

【表 4】

成 分	配合量 (%)
シベットチンキ (製造例 6)	5
ポリオキシエチレンオレイル エーテル (2E, O.)	6
ポリオキシエチレンオレイル エーテル (10E, O.)	10
1-イソステアロイル-3- ミリスチルグリセロール	5
ホホバ油	5
流動パラフィン	30
ミリスチン酸オクチルドデシル	バランス
防腐剤	適量
精製水	2
計	100

【0039】実施例 3

油性成分を 70℃ で加熱溶解し、攪拌しながら 60℃ に
加熱した水性成分を加えて乳化し、この乳化物を攪拌し
ながら室温まで冷却し、下記組成のクリームを調製し
た。

【0040】

【表 5】

成 分	配合量 (%)
アカメガシワエキス (製造例 4)	5
モノステアリン酸グリセリル	5
モノステアリン酸ポリエチレン グリコール	2
スクワラン	8
トリオクタン酸グリセリル	8
ステアリルアルコール	5.5
ジメチルポリシロキサン	0.2
プロピレングリコール	5
防腐剤	適量
精製水	バランス
計	100

【0041】実施例 4

50 油性成分を 70℃ で加熱溶解し、攪拌しながら 60℃ に

加熱した水性成分を加えて乳化し、この乳化物を攪拌しながら室温まで冷却し、下記組成のクリームを調製した。

【0042】

【表6】

成 分	配合量 (%)
ロクジョウエキス (製造例3)	5
モノステアリン酸グリセリル	5
モノステアリン酸ポリエチレン グリコール	2
スクワラン	8
トリオクタン酸グリセリル	8
ステアリルアルコール	5.5
ジメチルポリシロキサン	0.2
プロピレングリコール	5
防腐剤	適量
精製水	バランス
計	100

【0043】実施例5

配合成分を70℃で加熱溶解しながら攪拌し、系が均一になった後、更に攪拌しながら室温まで冷却し、下記組成のローションを調製した。

【0044】

【表7】

成 分	配合量 (%)
チョウトウコウエキス (製造例5)	3
1,3-ブチレングリコール	8
グリセリン	4
ヒアルロン酸ナトリウム	0.1
エタノール	3
ポリオキシエチレンポリオキシプロ ピレンデシルテトラデシルエーテル	0.3
クエン酸ナトリウム	1
エデト酸四ナトリウム	0.1
精製水	バランス
計	100

* 【0045】実施例6

油性成分を70℃で加熱溶解し、攪拌しながら60℃に加熱した水性成分を加えて乳化し、この乳化物を攪拌しながら室温まで冷却し、下記組成の乳液を調製した。

【0046】

【表8】

成 分	配合量 (%)
ボタンビエクス (製造例1)	4
トリステアリン酸ポリオキシエチレ ンソルビタン	1
オレイン酸グリセリル	1
モノステアリン酸グリセリル	0.5
スクワラン	6
トリオクタン酸グリセリル	2
オクタン酸セチル	2
ステアリルアルコール	2
1,3-ブチレングリコール	3
グリセリン	1
キサンタンガム	0.2
エデト酸四ナトリウム	0.1
L-アスコルビン酸リン酸エステル マグネシウム	3
クエン酸ナトリウム	0.5
精製水	バランス
計	100

*

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A61K 7/00
7/48

識別記号

庁内整理番号

F I

A61K 7/00
7/48

技術表示箇所

W

(7)

特開平9-124500

35/32

35/55

(72)発明者 樋口 和彦
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内

35/32

35/55

(72)発明者 芋川 玄爾
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内
(72)発明者 矢田 幸博
東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会
社研究所内